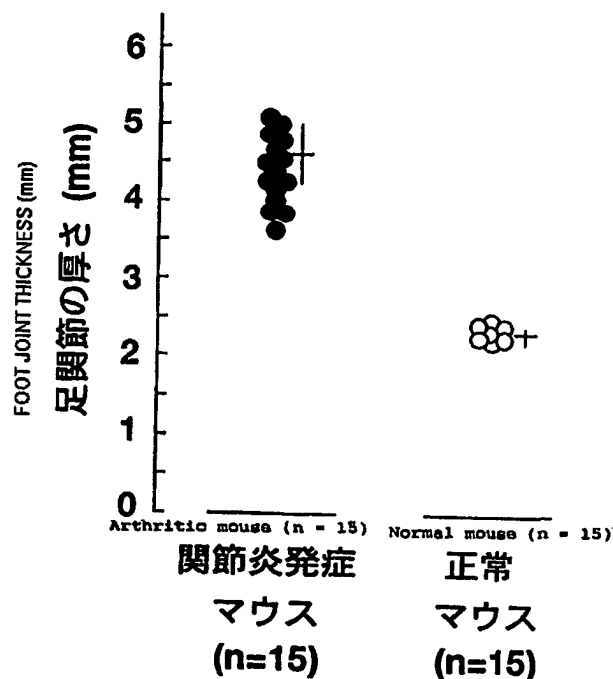




(51) 国際特許分類6 A01K 67/027	A1	(11) 国際公開番号 WO98/15173 (43) 国際公開日 1998年4月16日(16.04.98)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/03591 (22) 国際出願日 1997年10月7日(07.10.97) (30) 優先権データ 特願平8/267126 1996年10月8日(08.10.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 科学技術振興事業団(JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION)[JP/JP] 〒332 埼玉県川口市本町4丁目1番8号 Saitama, (JP) 財団法人 東京都老人総合研究所(TOKYO METROPOLITAN INSTITUTE OF GERONTOLOGY)[JP/JP] 〒173 東京都板橋区栄町35番2号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 坂口志文(SAKAGUCHI, Shimon)[JP/JP] 〒174 東京都板橋区東新町1-1-1-603 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 平木祐輔, 外(HIRAKI, Yusuke et al.) 〒105 東京都港区虎ノ門1丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 JP, US. 添付公開書類 国際調査報告書
(54)Title: MICE CAUSING SPONTANEOUS ONSET OF AUTOIMMUNE ARTHRITIS (54)発明の名称 自己免疫性関節炎を自然発症するマウス (57) Abstract Mice causing a spontaneous onset of pathological conditions remarkably similar to those of human rheumatic arthritis and so are usable as model animals of this disease.		



(57) 要約

本発明は、ヒトに発症するリウマチ性関節炎に酷似した病態を自然発症するマウスを提供する。このマウスは、該疾患のモデル動物として利用できる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FR	フランス	LS	レソト	SI	スロヴェニア共和国
AU	オーストラリア	GA	ガボン	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AZ	アゼルバイジャン	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
BA	ボスニア・エルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GN	ギニア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GU	グアム	MK	マケドニア共和国	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	IL	イスラエル	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CF	中央アフリカ共和国	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IT	イタリア	NE	ニジェール	US	米国
CH	スイス	JP	日本	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CI	コート・ジボアール	KE	ケニア	NO	ノルウェー	VN	ヴェトナム
CM	カメルーン	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CN	中国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
DE	ドイツ	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DK	デンマーク	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
EE	エストニア						

明細書

自己免疫性関節炎を自然発症するマウス

発明の技術分野

本発明は、ヒトに発症するリウマチ性関節炎に酷似した病態を自然発症するマウスに関する。このマウスは、該疾患のモデル動物として有用である。

発明の背景技術

自己免疫病のなかでも、リウマチ性関節炎は、最も頻度の高い疾患であり、例えば、米国での罹患者は約 6 5 0 万人にも達する。この疾患の原因、発症機構は、現在のところ不明といっている。

このような疾患の発症機構の解明のためには、その疾患に酷似した病態を自然発症するモデル動物が有用である。リウマチ性関節炎と同様に自己免疫性の疾患である自己免疫性糖尿病については、既に、NODマウスと呼ばれる有用なモデル動物が開発されている (Makini, S.ら Exp. Animals (Tokyo) 29, 1-13, 1980.)。また全身性紅斑性狼瘡 (SLE) のモデルとして NZB、NZWマウスが広く用いられている (Andrews, B. S. ら J. Exp. Med. 148, 1198-1215, 1978)。いずれも該疾患の原因、発症機構の解明に、おおいに寄与している。

リウマチ性関節炎に関しても、該疾患に類似した病態を示すモデル動物が既にいくつか知られている。例えば、MRL-lpr/lpr マウスは、主として足関節に関節炎が自然発症する (Hang, L.ら J. Exp. Med. 155:1690, 1982)。しかし、同マウスの関節炎は一般に軽度であり、しかもリンパ節の異常増殖性腫張により長時間の維持が困難であるため、関節炎モデルとして広く用いられるには至っていない。また、関節に多いII型コラーゲンを強力なアジュバントとともにマウスに免疫して発症させるコラーゲン関節炎 (Stuart, J. M.ら Annual Rev. Immunol. 2:199, 1984.)、結核死菌をラットに免疫して誘導するアジュバント関節炎 (Taurog, J. D.ら Cell. Immunol. 75:271, 1983) などはリウマチ性関節炎と類似した病態を示

す。しかしながら、ヒトのリウマチ性関節炎でII型コラーゲンの異常、また結核菌の感染との関係は証明されていない。従って、これらのモデル動物を用いて得られた知見が、必ずしも、ヒトに外挿できるとは限らず、ヒトのリウマチ性関節炎のモデルと成り得るかが疑問視されている。

発明が解決しようとする課題

リウマチ性関節炎の治療法の開発のためにも、ヒトのリウマチ性関節炎と同じように自然発症し、リウマチ性関節炎の免疫病理学的特徴を備えたモデル動物が必要である。本発明は、かかる要望に応えるものであり、その目的とするところは、ヒトのリウマチ性関節炎と酷似した病態を自然発症するヒト疾患モデルマウスを提供することにある。

発明の開示

本発明者は、上記課題を解決するため、鋭意検討を重ねた結果、正常BALB/cコロニーの中に、関節腫張のみられるマウスを見出し、この知見に基づき本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、自己免疫性関節炎を自然発症するという形質を有し、かつその形質がS K G系統に由来することを特徴とするマウスである。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のマウスは、自己免疫性関節炎を自然発症するという形質を有し、その形質がS K G系統に由来することを特徴とする。自己免疫性関節炎の発症時期は、個体間で差異があるが、通常生後3カ月～4カ月程度で発症する。従来技術の欄で述べたように、自己免疫性関節炎を自然発症するマウスとしては、MRL-lpr/lpr マウスが知られている。しかし、本発明のマウスとMRL マウスは、その病態において相違する。例えば、MRLマウスの関節炎は、一般に後肢関節に限局しており、慢性に進行しても関節硬直に至ることはないが、本発明のマウスの関節炎は前肢後肢の関節に発症し、慢性的に進行の後、関節硬直に至る。また、本発明のマウスでは、MRLマウスに見られるリンパ球の異常増殖あるいはS L E様病変はみられない。

本発明のマウスにみられる自己免疫性関節炎は、ヒトに発症するリウマチ性関節炎と酷似した病態を示す。具体的には、以下のような類似点がある。

1) パンヌスの出現から関節軟骨、骨の破壊に慢性的に進行する点、リンパ球浸潤を伴う炎症性関節破壊である点で、病理組織学的にヒトのリウマチ性関節炎と酷似している(図9及び図11)。

2) 臨床的に、前後肢大小関節が対称的に関節炎を起こす点、病変が慢性的に進行し、最終的に関節硬直に至る点で、ヒトのリウマチ性関節炎と似ている(図1、図3、図5、図7)。

3) 血中リウマチ因子、及び関節に特異的であるII型コラーゲンに対する自己抗体が出現する点、また高ガンマグロブリン血症が高頻度に出現する点で、ヒトのリウマチ性関節炎と似ている(図14、図15、図16)。

以上の類似点から、本発明のマウスは、ヒトのリウマチ性関節炎の疾患モデルマウスとして使用できる。

本発明のマウスは、このSKG系統のマウス間の交配により、また他の適当なマウスと交配し、その中から上記したような形質を有するマウスを選抜することにより作出することできる。なお、本出願人はSKG系統のマウスを特許法施行規則第27条の3第1項の規定に準じて分譲する用意がある。

実施例

〔実施例1〕

1993年、理化学研究所において、系統維持中のBALB/c(1992年、日本SLCより購入)コロニー中に関節腫張のみられる雌マウスを見出した。この関節腫張は、遺伝的突然変異によるものと考え、この突然変異系統をSKGと命名し、その遺伝子の性質を調べるため、以下の実験を行った。

関節炎を発症したSKGマウスを、他のBALB/cマウス(もともと日本SLCより購入)と交配した。交配の結果、12個体のマウスが得られ、そのうち4個体(雌3匹、雄1匹)に関節腫張がみられた(関節炎発症率33%)。関節腫張がみられたマウスの中から任意の1個体を選抜し、当研究室で維持しているマウスコロニー中のBALB/cマウス(もともと日本SLCより購入)と再度交配した。交

配の結果、15個体のマウスが得られ、そのうち6個体（雌4匹、雄2匹）に関節腫張がみられた（関節炎発症率40%）。さらに、前記と同様に、関節腫張のみられたマウスの中から任意の1個体を選抜し、これを上述のBALB/cマウスと交配した。この結果、28個体のマウスが得られ、そのうち10個体に関節腫張がみられた（関節炎発症率35%）。以上3代にわたる交配の結果、関節炎は、正常と思われたBALB/c個体との交配により、雌雄共に30～40%の割合で発症した。

以上の実験において、交配に用いたBALB/cマウスは、当初、正常で関節炎を発症していないと思われ、上記の結果から、自己免疫性関節炎を自然発症させる遺伝子は常染色体優性遺伝を示すものと考えられた。しかし、その後の実験で、上記正常と思われたBALB/cマウスは、大関節（例えば手関節、足関節）に腫張はないが、長期間（6カ月以上）詳細に観察すると、指の小関節には程度の差はあれ、関節腫張がみられることが判明した。また交配結果についても、大関節の関節炎発症率は上記の通りであるが、小関節の腫張を入れれば100%に近いことが判明した。これらの結果を勘案すると、この関節炎の遺伝形式は不完全優性あるいは劣性遺伝と考えられた。その後のより詳細な遺伝実験の結果、自己免疫性関節炎を自然発症させる遺伝子は常染色体劣性と考えるのが妥当である。SKGマウスは現在、ホモ接合体として維持されている。その関節炎発症頻度はほぼ100%であり、ホモ接合体における遺伝的浸透度はほぼ100%と考えられる。

〔実施例2〕

関節炎を発症したマウス（6カ月齢）の前肢及び後肢を肉眼で観察した。前肢の写真を図1に、後肢の写真を図3にそれぞれ示す。また、対照として正常マウスの前肢及び後肢の写真を図2及び図4に示す。

図1及び図3が示すように、関節炎を発症したマウスの前肢及び後肢の関節には腫張がみられる。

〔実施例3〕

関節炎を発症したマウス（6カ月齢）の前肢及び後肢のレントゲン写真を撮影した。前肢の写真を図5に、後肢の写真を図7にそれぞれ示す。また、対照として正常マウスの前肢及び後肢の写真を図6及び図8に示す。

図 5 及び図 7 が示すように、関節炎による関節の破壊は、前肢及び後肢の大小の関節に対称的に生じている。

〔実施例 4〕

関節炎を発症したマウス（5 ヵ月齢）の後肢部分の関節を 10 %ホルマリンで 3 日間固定後、パラフィンに包埋し、これより作製した薄切切片をヘマトキシリンエオジンで染色した。また、正常マウスからも同様の切片を作製し、染色した。

関節炎を発症したマウスの関節組織切片の顕微鏡写真を図 9（倍率×40）及び図 11（倍率×400）に、正常マウスの同切片の顕微鏡写真を図 10（倍率×40）及び図 12（倍率×400）に示す。

図 9 には、関節腔の消失、軟骨組織および骨組織の破壊、炎症性細胞の浸潤がみられる。また、更に倍率を上げた図 11 には、パニヌスの増生と炎症性細胞の浸潤、関節軟骨の破壊がみられる。

〔実施例 5〕

関節炎を発症したマウスおよび正常マウス（5～6 カ月齢）の後肢の関節の厚さを測定した。関節炎を発症したマウスおよび正常マウスのそれぞれについて 15 個体ずつ測定に供した。この結果を図 13 に示す。

図 13 が示すように、関節炎を発症したマウスは、正常マウスに比べ、後肢足関節の径が増大しており、関節炎による腫張が生じていることがわかる。

〔実施例 6〕

関節炎を発症したマウスおよび正常マウス（5～6 カ月齢）のマウス免疫グロブリン G（IgG）に対する IgM 型抗体（リウマチ因子）の力価を ELISA 法で測定した。関節炎を発症したマウスおよび正常マウスのそれぞれについて 15 個体ずつ測定に供した。この結果を図 14 に示す。

図 14 が示すように、関節炎を発症したマウスは、正常マウスに比べ、有意にリウマチ因子の力価が上昇している。

〔実施例 7〕

関節炎を発症したマウス及び正常マウス（5～6 カ月齢）の牛 II 型コラーゲンに対する血中抗体の力価を ELISA 法で測定した。関節炎を発症したマウスお

よび正常マウスのそれぞれについて15個体ずつ測定に供した。この結果を図15に示す。

図15が示すように、関節炎を発症マウスでは、高力価の自己抗体が出現している。

〔実施例8〕

関節炎を発症したマウス及び正常マウス（5～6カ月齢）の血清IgG濃度をSRID（Single radial immunodiffusion）法で測定した。関節炎を発症したマウスおよび正常マウスのそれぞれについて15個体ずつ測定に供した。この結果を図16に示す。

図16が示すように、関節炎を発症したマウスでは、高ガンマグロブリン血症がみられる。

〔実施例9〕

関節炎を発症したマウスより脾臓およびリンパ節細胞の浮遊液を調整し、試験管内でコンカナバリンA存在下で3日間培養し、得られた活性化T細胞 3×10^7 個を正常BALB/cヌードマウス（6週齢）に経静脈的に移入した。細胞移入したヌードマウス全個体（7個体）に、移入後2カ月で下肢関節の膨張がみられた。3カ月後に実施例4と同様に病理組織標本を作製したところ、図9及び図11と類似した組織像がみられた。

発明の効果

本発明は、ヒトのリウマチ性関節炎に酷似した病態を自然発症するマウスを提供する。このマウスは、該疾患のモデルマウスとして有用である。

図面の簡単な説明

図1：関節炎を発症したマウスの前肢の写真である。

図2：正常マウスの前肢の写真である。

図3：関節炎を発症したマウスの後肢の写真である。

図4：正常マウスの後肢の写真である。

図5：関節炎を発症したマウスの前肢のレントゲン写真である。

図 6 : 正常マウスの前肢のレントゲン写真である。

図 7 : 関節炎を発症したマウスの後肢のレントゲン写真である。

図 8 : 正常マウスの後肢のレントゲン写真である。

図 9 : 関節炎を発症したマウスから作製した関節組織切片の顕微鏡写真 (倍率 $\times 40$) である。

図 10 : 正常マウスから作製した関節組織切片の顕微鏡写真 (倍率 $\times 40$) である。

図 11 : 関節炎を発症したマウスから作製した関節組織切片の顕微鏡写真 (倍率 $\times 400$) である。

図 12 : 正常マウスから作製した関節組織切片の顕微鏡写真 (倍率 $\times 400$) である。

図 13 : 関節炎を発症したマウスの後肢足関節の厚さを示す図である。

図 14 : 関節炎を発症したマウスのリウマチ因子の力価を示す図である。

図 15 : 関節炎を発症したマウスの自己抗体の力価を示す図である。

図 16 : 関節炎を発症したマウスの血清 IgG 濃度を示す図である。

請求の範囲

1. 自己免疫性関節炎を自然発症するという形質を有し、かつその形質がS K G 系統に由来することを特徴とするマウス。

図 1

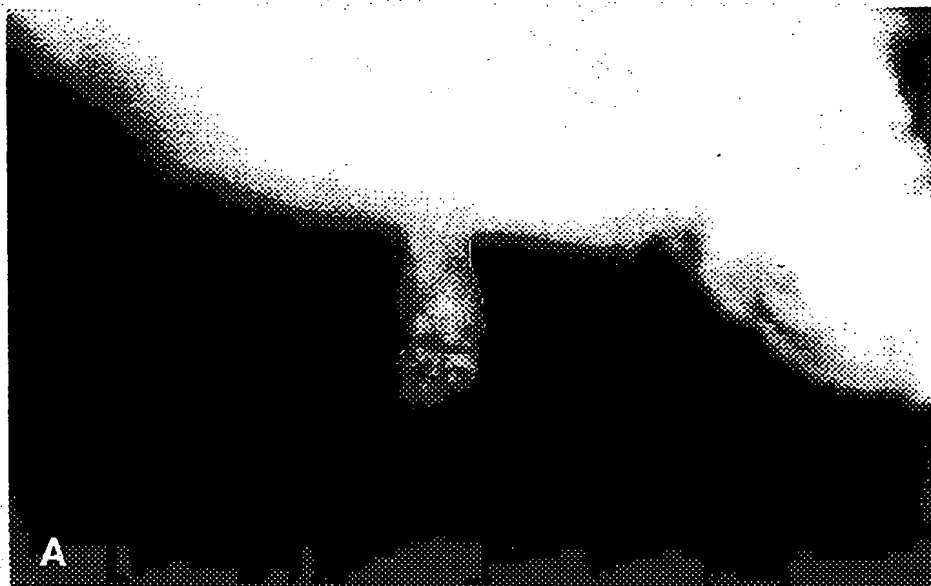


図 2





図 3



図 4





図 5



図 6





図 7

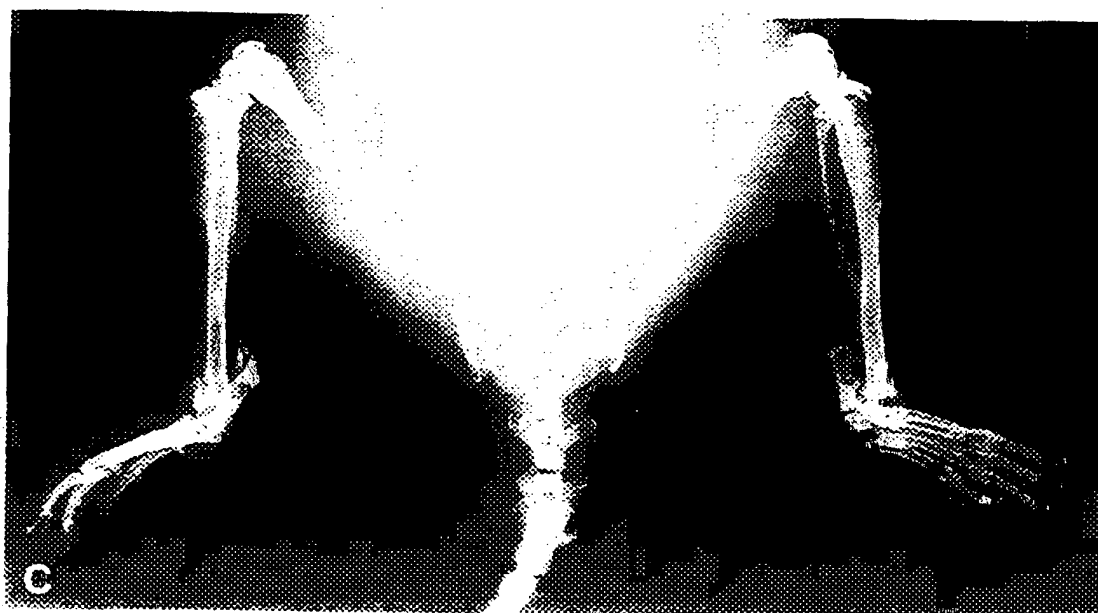


図 8





図 9



図 10





1

2

3

4

図11

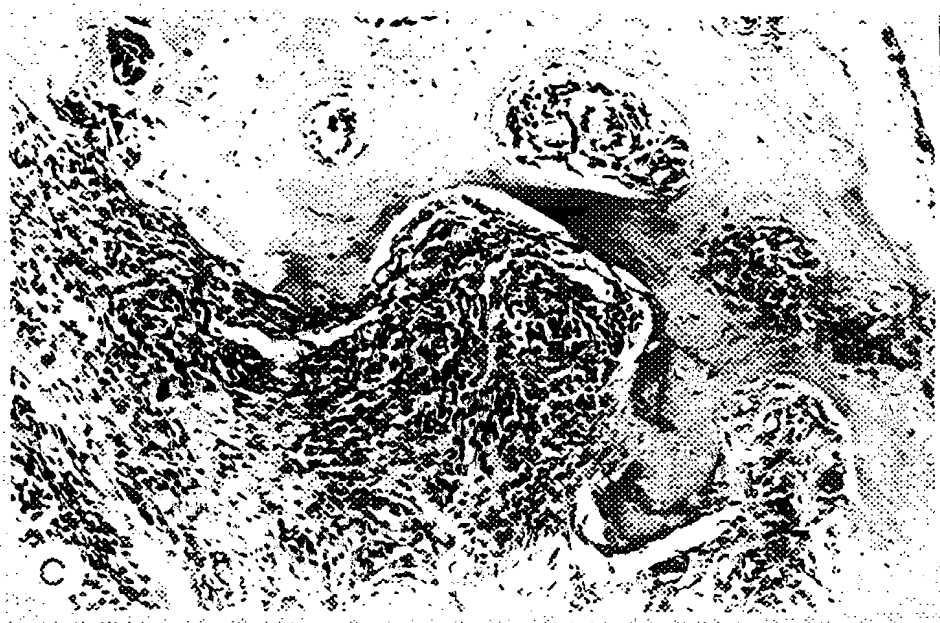


図12

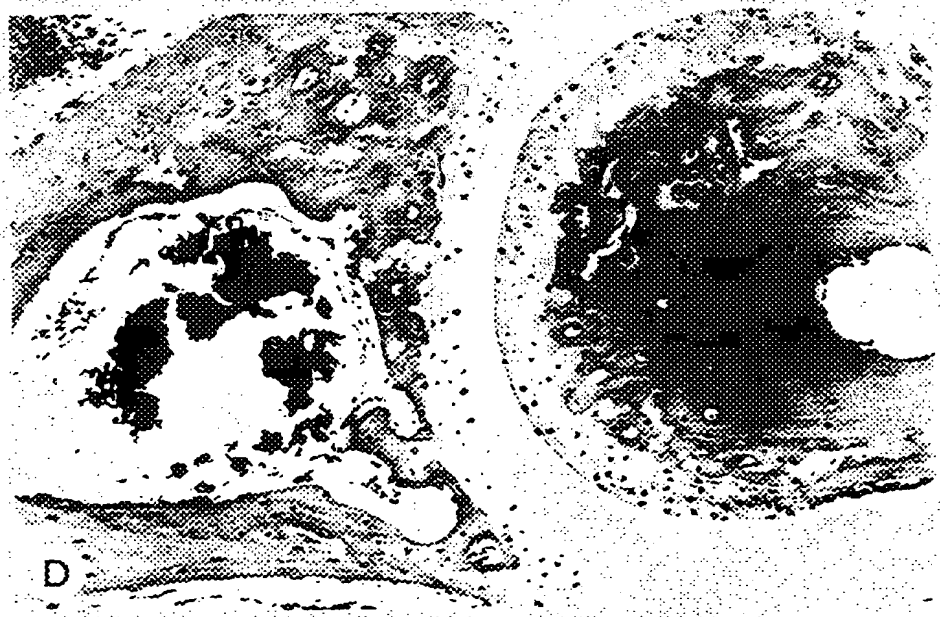




図 13

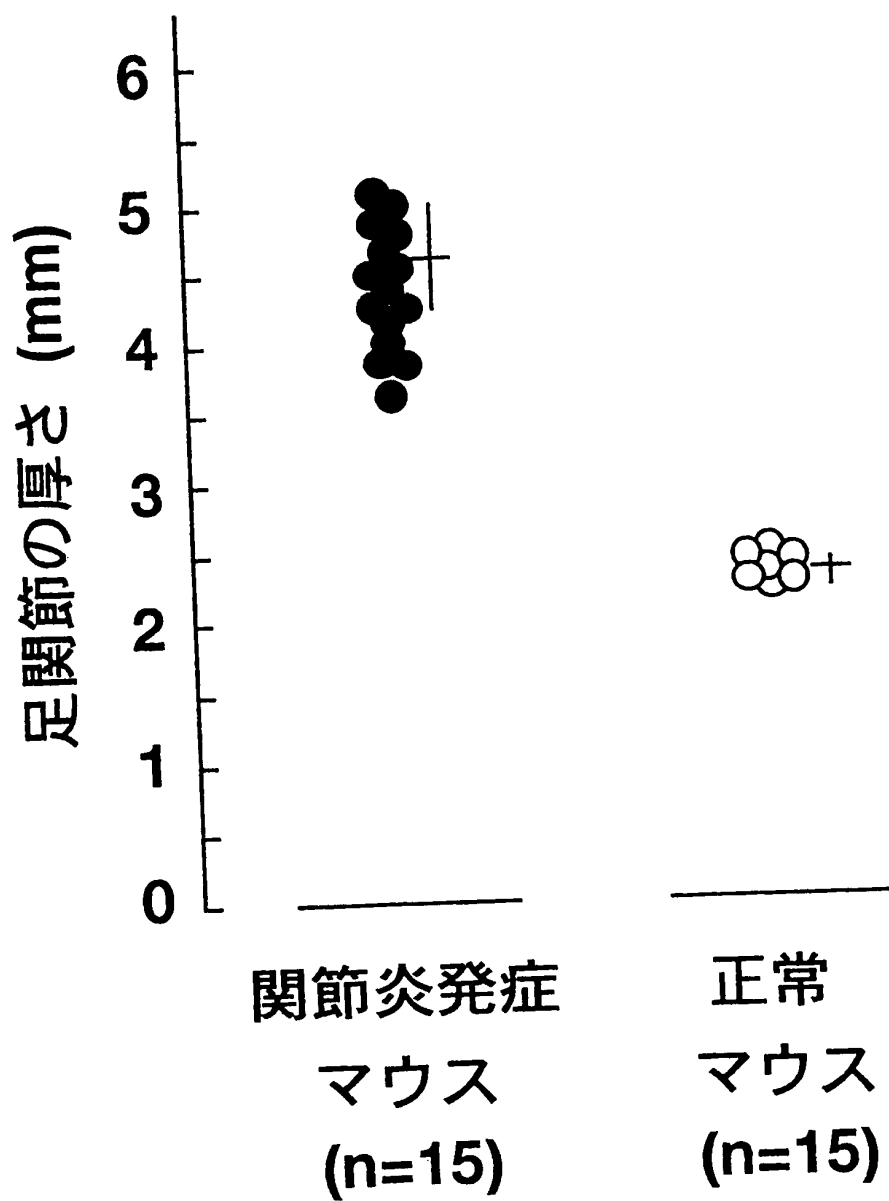


図 14

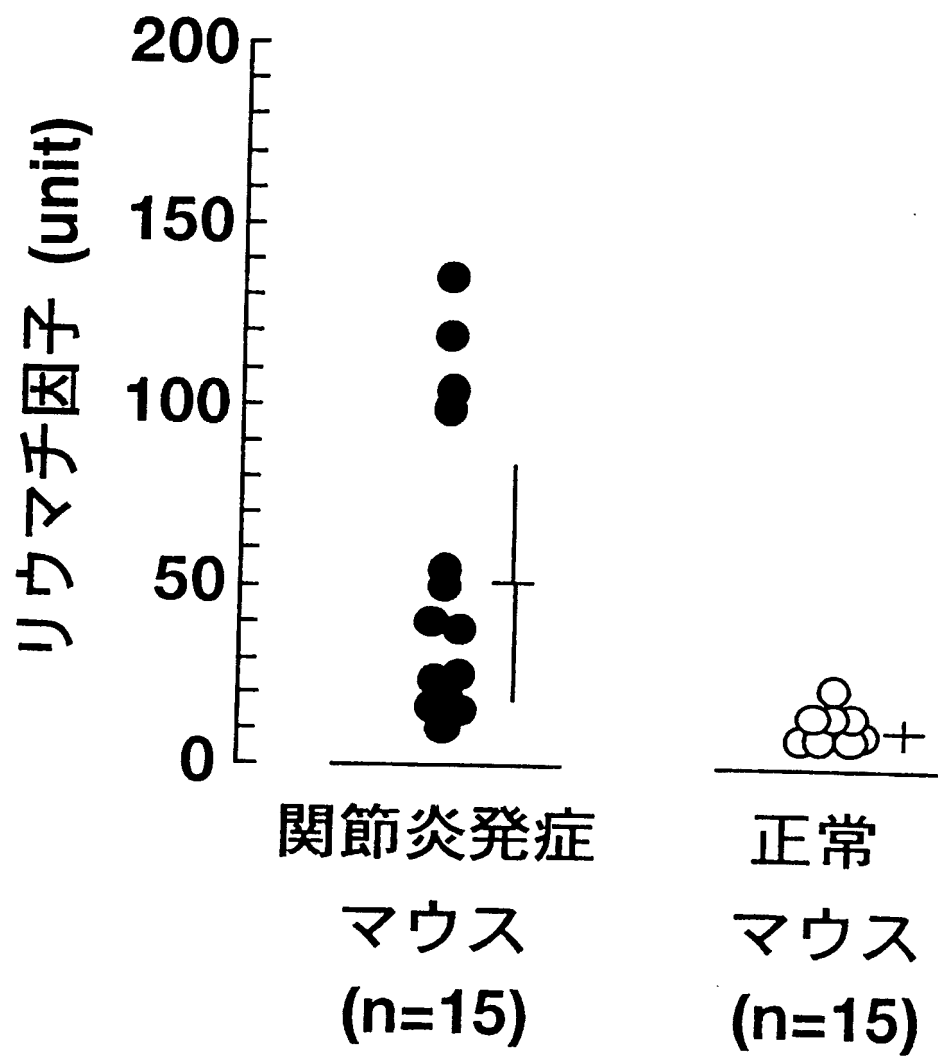
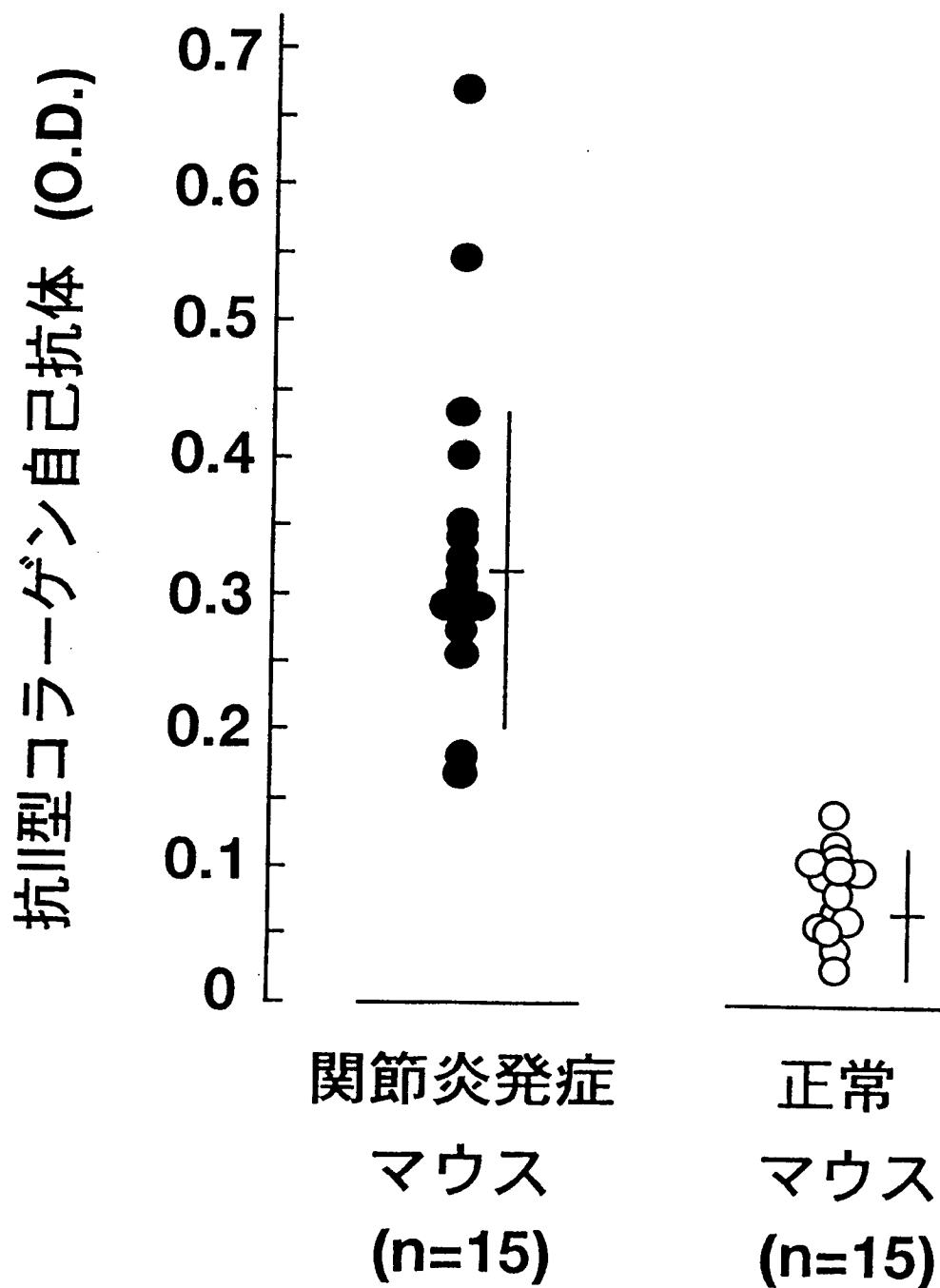




図15





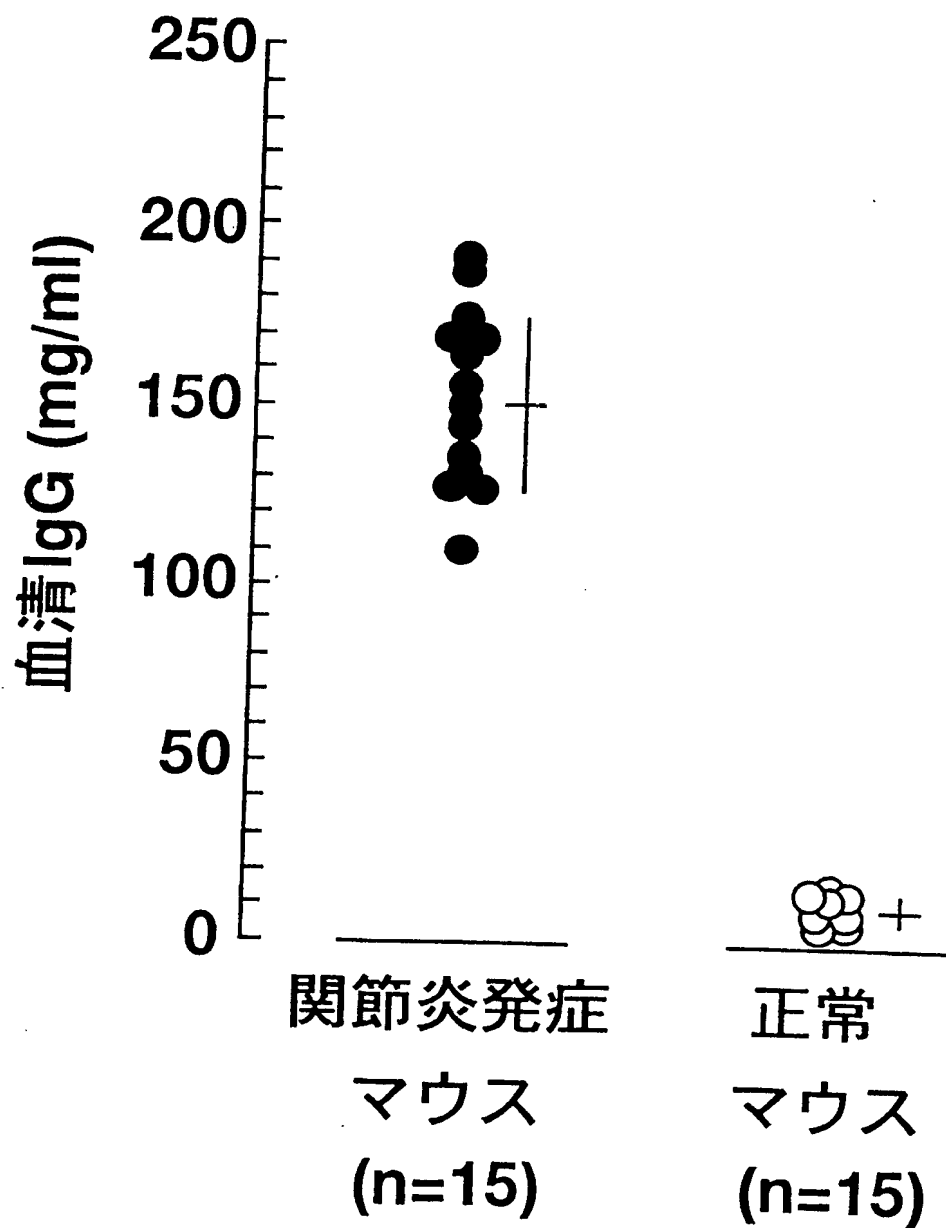
2

1

2

1

図 16





7

2

2

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP97/03591

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. C16 A01K67/027

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. C16 A01K67/027

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

BIOSIS PREVIEWS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Hang L. et al., J. Exp. Med., Vol. 155, p. 1690-1701 (1982)	1
Y	Bouvet J-P. et al., Arthritis Rheum., Vol. 33, p. 1716-1722 (1990)	1
Y	Nordling C. et al., Arthritis Rheum., Vol. 35, p. 717-722 (1992)	1

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
December 19, 1997 (19. 12. 97)

Date of mailing of the international search report
January 7, 1998 (07. 01. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP97/03591

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A01K67/027

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A01K67/027

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS PREVIEWS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Hang L. et al, J. Exp. Med., vol. 155, p. 1690-1701 (1982)	1
Y	Bouvet J-P. et al, Arthritis Rheum., vol. 33, p. 1716-1722 (1990)	1
Y	Nordling C. et al, Arthritis Rheum., vol. 35, p. 717-722 (1992)	1

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.12.97

国際調査報告の発送日

07.01.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

坂田 誠

2B

9318

電話番号 03-3581-1101 内線 3238

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF ELECTION**

(PCT Rule 61.2)

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

16 April 1998 (16.04.98)

International application No.:

PCT/JP97/03591

Applicant's or agent's file reference:

PH-425-PCT

International filing date:

07 October 1997 (07.10.97)

Priority date:

08 October 1996 (08.10.96)

Applicant:

SAKAGUCHI, Shimon

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

26 March 1998 (26.03.98)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PCT



国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)

[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 PH-425-PCT	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP97/03591	国際出願日 (日.月.年) 07.10.97	優先日 (日.月.年) 08.10.96
出願人(氏名又は名称) 科学技術振興事業団		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

2. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

3. ☐ この国際出願は、ヌクレオチド及び/又はアミノ酸配列リストを含んでおり、次の配列リストに基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願と共に提出されたもの

☐ 出願人がこの国際出願とは別に提出したもの

☐ しかし、出願時の国際出願の開示の範囲を越える事項を含まない旨を記載した書面が添付されていない

☐ この国際調査機関が書換えたもの

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
第13図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☐ なし

☒ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A 01 K 67/027

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A 01 K 67/027

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

BIOSIS PREVIEWS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Hang L. et al, J.Exp.Med., vol.155, p.1690-1701 (1982)	1
Y	Bouvet J-P. et al, Arthritis Rheum., vol.33, p.1716-1722 (1990)	1
Y	Nordling C. et al, Arthritis Rheum., vol.35, p.717-722 (1992)	1

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19.12.97

国際調査報告の発送日

07.01.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
坂田 誠

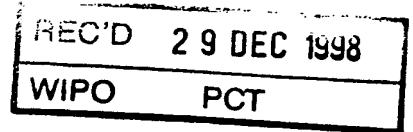
2B 9318

電話番号 03-3581-1101 内線 3238

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]



出願人又は代理人 の書類記号 PH-425-PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP97/03591	国際出願日 (日.月.年) 07.10.97	優先日 (日.月.年) 08.10.96
国際特許分類(IPC) Int. Cl. ⁸ A01K67/027		
出願人(氏名又は名称) 科学技術振興事業団		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 26.03.98	国際予備審査報告を作成した日 09.12.98	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 坂 田 誠	2B 9318
電話番号 03-3581-1101 内線 3238		

様式PCT/IPEA/409(表紙)(1998年7月)



I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | |
|-------------------------------------|----------------|----------------------|
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書 | 第 _____ ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | PCT19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 請求の範囲 | 第 _____ 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 図面 | 第 _____ ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 | 第 _____ ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲 1 有
請求の範囲 無

進歩性(IS)

請求の範囲 有
請求の範囲 1 無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲 1 有
請求の範囲 無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

請求の範囲1

国際調査報告で引用した文献1 {Hang L. et al, J. Exp. Med., vol. 155, p. 1690-1701(1982)}、文献2 {Bouvet J-P. et al, Arthritis Rheum., vol. 33, p. 1716-1722(1990)}、及び文献3 {Nordling C. et al, Arthritis Rheum., vol. 35, p. 717-722(1992)} には、自己免疫性関節炎を自然発症するという形質を有するマウスが記載されている。そして、マウスの系統をSKG系統とすることに格別の技術的意義は認められない。

3
TT

Translation

09/284114-16C1
PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PH-425-PCT	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP97/03591	International filing date (day/month/year) 07 October 1997 (07.10.1997)	Priority date (day/month/year) 08 October 1996 (08.10.1996)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A01K 67/027		
Applicant JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION		

- This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

- This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

RECEIVED

NOV 30 1999

TECH CENTER 1603/2000

Date of submission of the demand 26 March 1998 (26.03.1998)	Date of completion of this report 09 December 1998 (09.12.1998)
Name and mailing address of the IPEA/JP Japanese Patent Office, 4-3 Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan Facsimile No.	Authorized officer Telephone No. (81-3) 3581 1101

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

international application No.

PCT/JP97/03591

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Claim 1

Document 1 (Hang L. et al, J. Exp. Med., Vol. 155, p. 1690-1701 (1982)), Document 2 (Bouvet J-P. et al, Arthritis Rheum., Vol. 33, p. 1716-1722 (1990)) and Document 3 (Nordling C. et al, Arthritis Rheum., Vol. 35, p. 717-722 (1992)) cited in the international search report disclose a mouse having the trait of spontaneously causing the onset of autoimmune arthritis. Moreover, making the breed of mouse the SKG breed has no particular technical significance.

